Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr. W. Stepp.

Über die Beziehungen der Vitamine zu den Hormonen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Andreas Deubzer
aus Weiden / Opf.

München 1938

Referent: Prof. Dr. W. Stepp

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 1938

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Lehre von den Vitaminen und Hormonen ist eine der jüngsten Zweige der biochemischen und medizinischen Wissenschaft. Und doch ist besonders der Vitaminbegriff manchen Wandlungen unterzogen worden. Schon die Namensgebung (lebenswichtige Amine) durch Funk 1912 fußte auf falschen Vorstellungen. Der Name Vitamin hat sich aber, wegen seines prägnanten Ausdrucks, gegenüber den von anderen Forschern vorgeschlagenen, zum Beispiel accessorische Nährstoffe, doch erfolgreich durchgesetzt.

Man betrachtete früher die Vitamine als Stoffe mit spezifischer Wirkung, die in der Pflanzenwelt gebildet werden und im Leben der pflanzlichen Zellen bestimmte Aufgaben zu erfüllen haben; die Hormone galten als Produkte der Tierwelt, denen ähnliche Aufgaben im tierischen Leben zufallen (Stepp), wenn auch bei den Vitaminen der exogene Faktor vorwiegt und bei den Hormonen die Abhängigkeit ihrer Bildung von dem Funktionszustand der endokrinen Drüsen im Vordergrund steht. Nicht jedes Vitamin wird fertig, sondern in Vorstufen (Provitamine) aufgenommen, zum Beispiel Ergosterin, das im Körper zu Vitamin D aktiviert werden kann, sowie Karotinsubstanzen als Quelle von Vitamin A. Andererseits nimmt der Körper Tyrosin auf, aus dem die Schilddrüse Dijodtyrosin und Thyroxin, wahrscheinlich auch die Nebenniere Adrenalin bildet. Ferner hat es sich gezeigt, daß eine Reihe von Tieren Vitamin C in der Leber oder Nebennierenrinde durch Modifikation aus chemisch ähnlichen, aber mit der Nahrung aufgenommenen Stoffen herstellen können. Das ist wiederum ein Beispiel dafür, daß die alte Definition der Vitamine und Hormone durch die neuesten Forschungsergebnisse den tatsächlichen Verhältnissen nicht mehr gerecht wird. Im Beginn der Vitaminforschung betrachtete man eben die „lebenswichtigen Amine“ nur unter dem Gesichtspunkt ihrer Unentbehrlichkeit als Nahrungsbestandteile. Heute aber sieht man in den Vitaminen und Hormonen ganz allgemein Katalysatoren und Reizstoffe der Natur

(H. v. Euler). Biologisch betrachtet zählt man sie aber zusammen mit den Fermenten zur Gruppe der Wirkstoffe, auch Ergone genannt, die die Stoffwechselvorgänge und die Zellfunktionen regulierend beeinflussen. Das entspricht der von vielen Forschern schon länger geforderten einheitlichen Auffassung über Vitamin und Hormon. „Ja, wenn man erst festgestellt hat, welche Zellarten im Organismus die einzelnen Vitamine bilden und man die wirksamen Stoffe in ihrer Struktur erkannt haben wird, dann wird der Augenblick gekommen sein, die Bezeichnung Vitamin fallen zu lassen. Man wird von einem bestimmten Hormon sprechen" (Abderhalden). In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, daß Randoin und Simonet 1929 schon vorschlugen, die Vitamine und Hormone als Exo- und Endohormone zu bezeichnen. H. v. Euler schlägt vor, anstatt von Vitaminen und Hormonen von Vitazymen und Hormozymen zu sprechen, und die ganze Gruppe von derartigen Stoffen als Ergozyme zu bezeichnen. Somit ist die strenge Trennung zwischen Vitamin und Hormon grundsätzlich beseitigt. Welche Entwicklung die einheitliche oder Umbenennung dieser Stoffgruppe nehmen wird, hängt vom Fortschritt der Forschung ab. Aus praktischen Gründen wird jedoch vorläufig am Vitaminbegriff einerseits und dem Hormonbegriff andererseits festgehalten.

Die äußere Ähnlichkeit, daß beide Substanzgruppen in ungemein geringen Mengen wirken und lebensnotwendig sind, und daß ihr Fehlen von Krankheitssymptomen gefolgt ist, hat frühzeitig zu Vergleichen zwischen beiden geführt. Da Vitamine und Hormone an so fundamentalen Lebensvorgängen, wie Wachstum, Entwicklung, Fortpflanzung, Resorption, Nährstoffverarbeitung und andere maßgebend beteiligt sind, muß auch eine nahe Verwandtschaft zwischen beiden bestehen. Vor allem hat man aus dem Vorhandensein von Hormonen in tierischen und pflanzlichen Stoffen, die gleichzeitig sehr vitaminreich sind, d. h. daß Vitamin und Hormon nebeneinander in der Natur vorkommen, nähere Beziehungen zwischen beiden Stoffgruppen vermutet. Durch genauere Untersuchungen fand man zwischen den einzelnen Vitaminen und Hormonen auch Ähnlichkeit in ihren physikalischen und chemischen

Eigenschaften. Das nähere Studium dieser Wechselbeziehungen konnte aber nur erfolgreich sein, wenn klar umschriebene und leicht feststellbare Wirkungen vorhanden waren und ferner nach Möglichkeit Reinsubstanzen zur Verwendung kommen konnten. In dieser Hinsicht ist besonders durch die Reindarstellung von Thyroxin, Karotin, von Adrenalin, Askorbinsäure, Vitamin D und anderen ein großer Fortschritt erzielt worden. Freilich steht die Reindarstellung von manchem Vitamin und Hormon noch aus.

Ein Blick in die neuere medizinische und biochemische Literatur zeigt, wie umfangreich und vielseitig die Frage der Beziehungen von Vitamin und Hormon schon bearbeitet worden ist. Die Aufgabe vorliegender Arbeit besteht nun darin, aus der Fülle vorhandener Schriften die wichtigsten Ergebnisse über die Beziehungen der Vitamine zu den Hormonen zusammenzustellen.

Vitamin A.

Beziehung zur Schilddrüse.

Die alte Bezeichnung fettlösliches Wachstums-Vitamin für das Vitamin A bringt zum Ausdruck, welchen entscheidenden Einfluß dieser Stoff für das Wachstum hat. Heute allerdings wissen wir, daß der Vitamin-A-Mangel eine Erkrankung des gesamten Ektoderms und der von ihm abstammenden und mit ihm zusammenhängenden Gebilde bedingt (Stepp). Bei den experimentellen Tierversuchen ist aber vor allem die Wachstumshemmung sehr augenfällig. Nun kennt man auch schon lange den Einfluß, den die Schilddrüse auf das Wachstum nimmt. Dies veranlaßte H. v. Euler und E. Klußmann 1932 nähere Untersuchungen nach einer Beziehung zwischen Vitamin A und Schilddrüsenhormon anzustellen. Zwei Jahre vorher berichtete Abelin über die Bedeutung der Vitamine auf den Verlauf der Experimentellen Hyperthyreose. „Der hyperthyreotische Zustand ist durch eine abnorme Erhöhung des Energieumsatzes, zugleich aber durch ein Darniederliegen des Aufbaustoffwechsels gekennzeichnet. Die Störung des Wiederaufbauvermögens der Zellen kann durch die Art der Ernährung bekämft werden. Dazu ist unter anderem eine weitgehende Mitwirkung

der Vitamine notwendig. Das A- und B-Vitamin scheint für den hyperthyreotisierten Organismus besonders wichtig zu sein.“ H. v. Euler und E. Klußmann haben aber als erste das große Verdienst, die gegenseitige Beeinflussung von Thyroxin und Karotin experimentell an Ratten genauer erforscht zu haben. Sie fanden dabei einen direkten Antagonismus zwischen Karotin und dem Schilddrüsenhormon. Die wachstumsfördernde Wirkung des Karotins wird durch Thyroxin aufgehoben und der durch Thyroxin hervorgerufene Gewichtsverlust durch Karotin kompensiert. In Stoffwechselversuchen an Meerschweinchen bestätigte Abelin die hemmende Wirkung von Karotin auf die stoffwechselsteigernde Wirkung von Schilddrüsenstoffen. Durch Modellversuch konnte eine chemische Umsetzung zwischen Karotin und Thyroxin wahrscheinlich gemacht werden (Abelin).

Durch Vitamin-A-Zufuhr konnte Schneider eine Besserung der thyreogenen Leberschädigung erzielen. Einen neuen Beitrag zur Lehre des Antagonismus zwischen Thyroxin und Vitamin A lieferten Fleischmann und Kann (1937), die die durch Karotin bewirkte Autoxydation ungesättigter Fettsäuren durch Thyroxinzusatz aufheben konnten. In diesem Zusammenhang sei die wichtige Beobachtung erwähnt, daß Ziegen, denen die Schilddrüse entfernt worden ist, nicht imstande sind Karotin in Vitamin A umzuwandeln. Eine schilddrüsenlose, milch-gebende Ziege scheidet daher in der Milch kein Vitamin A aus, sondern Karotin, was sich an der Gelbfärbung der Milch kenntlich macht (von Fellenberg, Fasold). Eufinger zeigte, daß sich durch Vitamin-A-Zufuhr die zpezifische Thyroxinwirkung in der Kaulquappenmetamorphose kompensieren läßt. Dabei entsprechen in der antagonistischen Wirkung 200 E Vogan ungefärh 3 γ Thyroxin. Ferner gelang es ihm, die dem Blut innewohnende antithyreoidale Schutzkraft durch orale Vitamin-A-Zufuhr zu heben. Da Euler und Abelin bei ihren grundlegenden Versuchen nicht das Vitamin A selbst, sondern das Provitamin, das Karotin, verwandten, prüften H. Fasold und A. Peters die Versuche mit dem Vitamin-A-Präparat Vogan nach und konnten den Antagonismus zwischen Thyroxin und Vitamin A nur bestätigen. Durch diese Ergebnisse angeregt ist von

verschiedenen Seiten (v. Euler und Klußmann, Abelin, Schneider, Widmann u. ä.) die Möglichkeit erörtert und versucht worden, die Basedowsche Krankheit durch Vitamin-A-Darreichung zu bessern. Wendt fand, daß beim ausgesprochenen Basedow der Vitamin-A-Spiegel im Serum bis auf geringe Spuren erniedrigt ist und daß bei besonders schweren derartigen Fällen mit einer Grundumsatzsteigerung von 80—90%, manchmal sogar das Vitamin A im Serum völlig fehlen kann. Mit dem Absinken des Grundumsatzes nach erfolgreicher Jodbehandlung und nach Schilddrüsenoperation stieg dagegen der Vitamin-A-Spiegel spontan wieder an. Der stark erhöhte Vitamin-A-Verbrauch bei der Hyperthyreose veranlaßte Wendt die Basedowsche Krankheit therapeutisch mit Vitamin A zu behandeln. Bei drei Kranken mit Basedowscher Krankheit konnten durch Verabreichung großer Dosen von Vitamin A (3mal 30 Tropfen Vogan täglich) erhebliche Gewichtszunahme und ein Heruntergehen des Grundumsatzes auf fast normale Werte erzielt werden. Umgekehrt konnten Fasold und Peters A-Hypervitaminose durch Thyroxingabe verhindern. Es ist demzufolge möglich, die experimentelle Hyperthyreose durch die A-Hypervitaminose sowie umgekehrt die A-Hypervitaminoe durch die Hyperthyreose zu bekämpfen (Abelin). Ferner ist bemerkenswert, daß bei A-Vitaminmangel das Darniederliegen der Schilddrüsenfunktion nur durch Herstellung eines bestimmten Jod-Lipoid-Gleichgewichtes der Nahrung normalisiert werden kann. Die Bedeutung des Lebertrans in der Therapie der A-Avitaminose beruht darnach auf seinem gleichzeitigen Gehalt an Jod, A-Vitamin und ungesättigten Fettsäuren (Stepp).

Beziehung zum Sexualsystem.

Von amerikanischen und englischen Forschern ist zum ersten Mal die Wirkung fehlerhafter Ernährung auf die Keimdrüsen erwähnt worden. Mc. Carrison fand, daß Vitaminmangel bei Tauben und Affen Atrophie der Keimdrüsen erzeugte. Mac Leod und Drummond berichten, daß bei der Entwicklung der Geschlechtsreife größere Vitaminmengen notwendig sind als für das normale Wachstum und daß das Fehlen fettlöslicher Faktoren bei

Rattenweibchen Sterilität hervorrief. Es haben aber lange Zeit Angaben darüber gefehlt, in welchen Organen und durch welche Erscheinungen dieser Faktormangel zum Ausdruck kommt. Sherman und Mac Leod sowie Batchelder verglichen den Nahrungswert von künstlichen Nährgemischen, die außer ihrem Gehalt an Vitamin A völlig gleich waren. Sie fanden dabei, daß ein Unterschied an diesem Vitamin bei sonst völlig identischen Ernährungsweisen, die während längerer Zeit normales Wachstum der Tiere und gute Resistenz gegen Infektionen sicherten, in einem Falle zu normaler Fruchtbarkeit, im anderen dagegen zu völliger Sterilität führt. Daraus erhellt, daß die aus Mangel an Vitamin entstehende Unfruchtbarkeit nicht das Resultat einer allgemeinen Abnahme des Lebenstonus bei den betreffenden Organismen darstellt, sondern durch irgendwelche spezifische Störungen des Geschlechtslebens beim Weibchen bedingt wird. Evans berichtete dann 1929, daß Vitamin-A-Mangel bei Ratten das Auftreten von verhornten Zellen im Vaginalausstrich bedingt. Auf Zufuhr von Vitamin A verschwinden dieselben. Vitamin-A-Mangel schädigte auch die Fortpflanzungstätigkeit. So fehlte sehr häufig die Befruchtung des Eies bzw. die Implantation. Bei A-hypovitaminösen Weibchen beobachtete Evans in 78% der Fälle Sterilität, die wohl durch fehlende Lebensfähigkeit der Eizellen bedingt wurde. Mitzkewitsch stellte im Verlauf der A-Avitaminose eine starke Abnahme der Ovariengröße fest. Dabei wurde diese Erscheinung dadurch bedingt, daß das Wachstum der einzelnen Follikel ungenügend war, während das interstitielle Gewebe normal blieb. Aberle untersuchte die Beziehungen zwischen einem gonotropischen Hormon und Vitamin A und fand, daß die A-Avitaminose die charakteristische Wirkung des gonotropischen Hormons (Erzeugung von Pseudoschwangerschaftsvaginalzellen) verhindert. Vitamin-A- und -B-Mangel erzeugen bei Ratten sehr ähnliche Hodenveränderungen. Bei Vitamin-A-Mangel kommt es auch dann zur Degeneration der Hoden, wenn Vitamin E im Überschuß zugesetzt wurde. Wieder ein Beweis für die Einwirkung des Vitamin auf die Geschlechtsdrüsenfunktion. Giedosz berichtete 1936, daß Vitamin A auf das Ovar einen Reiz ausübe im Sinne einer Erhöhung ihrer hormonalen Tätigkeit.

konnte Monauni experimentell und durch klinische Beobachtungen begründen und als angezeigt nachweisen.

Beziehung zum Cholin.

Die vermehrte Ablagerung in der Leber bei reichlicher B_1-Zufuhr kann durch gleichzeitige Gaben von Cholin verhindert werden. Diese antagonistische Wirkung des Cholins zeigt sich auch darin, daß es den Zucker- und Ketonkörpergehalt des Blutes steigert, während B_1-Stoff ihn senkt (Stepp).

Beziehung zur Hypophyse.

Für eine Korrelation zwischen B_1 und Hypophyse sprechen die Feststellungen von Marburg, der weitgehende Veränderungen in der Hypophyse von Beriberi-Verstorbenen fand. Zu ähnlicher Ansicht gelangte auch Jonata, der nach Ergotamin die blutzuckersenkende Wirkung des B_1 völlig vermißte. Bei hypophysektomierten Tieren vermochte die Zufuhr von B_1 bei cholinarmer Ernährung den Fettgehalt der Leber nicht zu steigern. Vitamin B_1 würde demnach seine Stoffwechselwirkung über das Zentralnervensystem (Hypophyse) entfalten.

Beziehung zu den Keimdrüsen.

Die von vielen Autoren beschriebene Atrophie der Keimdrüsen bei der B_1-Vitaminose veranlaßte Sanchez-Rodriguez (1937) zu Tierversuchen über Beziehungen zwischen Vitamin B_1 und den Keimdrüsen. In der Tat verhinderten Injektionen von Oestradiolbenzoat bei Vitamin-B_1-frei ernährten Tauben das Auftreten polyneuritischer Erscheinungen und verlängerten zum Teil erheblich das Leben.

Vitamin B_2.

Beziehung zur Nebennierenrinde.

Die enge Verknüpfung, die zwischen der Versorgung des Körpers mit Vitamin B_2 und der Funktion der Nebennierenrinde besteht, erforschten Verzár und Laszt zum ersten Mal genauer. Das Nebennierenrindenhormon wirkt demnach nur, wenn in der Nahrung Flavin, das Provitamin B_2 vorhanden ist. An B_2-frei

ernährten nebennierenlosen Tieren ist es vollständig wirkungslos. Nebennierenlose Tiere können anstatt mit Rindenhormon mit Flavinphosphorsäure am Leben erhalten werden. Hefetrockenpulver, welches große Mengen davon enthält, wirkt ebenso. Aus der Gleichheit der Wirkung von Rindenhormon und Flavinphosphorsäure bei Jodessigsäurevergiftung und Nebennierenmangel folgern Verzár und Laszt, daß das Hormon der Rinde das Entstehen von Flavinphosphorsäure aus Flavin möglich macht. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß bei Pellagra sowohl pathologisch-anatomisch (Aschoff) wie pharmakologisch (fehlende Adrenalinempfindlichkeit) immer wieder eine Beteiligung der Nebennieren gefunden wurde und daß für die normale Funktion der Nebennieren mindestens zwei Teilfaktoren des B_2-Komplexes (B_2 und B_6) erforderlich sind (Stepp).

Bei der Erforschung der Pathogenese der perniciösen Anämie ist man einem sehr interessanten Vitamin-Hormonsynergismus auf die Spur gekommen. Sure, Kik und Sunth konnten zeigen, daß B_2-freie Ernährung zu schweren Anämien mit perniciosaähnlichem Blutbild führt. Während nun die tropische Megalocytenanämie durch B_2 geheilt wird, ist die echte Perniciosa, bei der im Gegensatz zur tropischen Anämie eine Achylie besteht, durch B_2 allein nicht beeinflußbar. Castle und Strauß schlossen daraus auf die Anwesenheit eines Inkretes im Magensaft und nahmen an, daß der vom Magensaft produzierte Wirkstoff mit dem B_2-Vitamin zu einem antianämischen wirksamen Komplex zusammentritt, der dann in der Leber gestapelt wird. Tatsächlich konnten sie durch Einwirkenlassen von Magensaft auf B_2-Vitamin Präparate erhalten, die noch perniciosawirksamer waren als Leber.

Vitamin C.

Beziehung zum Marksystem der Nebenniere.

Nach den bisherigen Untersuchungen scheint das Vitamin C eine bedeutende Rolle in der Physiologie der Nebenniere zu spielen. Daraufhin deutet schon die Hypertrophie der Nebenniere beim Skorbut. Szent-Györgyi konnte Vitamin C (Askorbinsäure) in

überraschend hoher Konzentration aus der Nebenniere isolieren. So ist wohl das Zusammentreffen von zwei so lebenswichtigen Substanzen in einer Drüse, wie Adrenalin und Vitamin C kein ganz zufälliges. In vitro vermag die Ascorbinsäure die Oxydation des Adrenalins an der Luft, die durch die Rötung leicht kenntlich ist, weitgehend zu verhindern (Schroeder). Ferner vermag die Ascorbinsäure die Adrenalinwirkung zu steigern; vielleicht dadurch, daß sie eben die rasche Oxydation des Adrenalins verhindert. Beim Meerschweinchenskorbut nimmt in der vergrößerten Nebenniere der Vitamin-C-Gehalt und das Adrenalin ab, nach Injektion von Ascorbinsäure steigt der C-Gehalt wieder an. H. von Euler beobachtete nach Adrenalininjektionen ein Absinken des Vitamin-C-Gehaltes der Nebenniere.

Beziehung zur Schilddrüse

Von den Angaben Harries und Smith ausgehend, daß in der Schilddrüse skorbutkranker Meerschweinchen histologisch nachweisbare Veränderungen festzustellen sind, untersuchte Löhr den Einfluß des Vitamin C auf die Schilddrüse. Wenn ein Zusammenhang zwischen Vitamin C und Schilddrüse bestand, so mußte nach seiner Ansicht dieses auch im Jodstoffwechsel des Körpers sich auswirken. Er fand dann auch bei seinen Tierversuchen (Hunden), daß die Ascorbinsäure den Blutjodspiegel deutlich senkt und hierbei in einem sicheren Antagonismus zur Wirkung des Thyroxins steht. Es ließ sich nicht nur der durch Thyroxin erhöhte Blutjodspiegel durch Ascorbinsäure herabdrücken, sondern bei gleichzeitiger Verabfolgung von Thyroxin und Ascorbinsäure erreicht der Blutjodspiegel längst nicht so hohe Werte wie bei alleiniger Injektion des Schilddrüseninkretes. Diese Versuche ermutigten Löhr auch Menschen mit typischem Morbus Basedow und Thyreotoxikosen lediglich mit Vitamin C (Redoxon) zu behandeln. Neben Herabminderung des Blutjodspiegels durch Redoxon fand sich klinisch in vielen Fällen eine ganz erhebliche Besserung. Dies zeigte sich schon in Gewichtszunahme und der Tremor der Hände, Tachycardie, das Schwitzen, die seelische Erregbarkeit gingen fast vollständig zurück.

Sehr interessant sind auch die Ergebnisse anderer Forscher, die sich ebenfalls mit der Untersuchung des Antagonismus zwischen Vitamin C und Thyroxin befaßten. Demole und Ippens fanden, daß die auf Thyroxinverabfolgung eintretende Thyreotoxikose und endlich auch das Eingehen der Tiere durch Darreichung von Vitamin C verhindert werden kann. Die Untersuchungen von Bessesen, Lopez-Lomba und Randoin sprechen dafür, daß die Schilddrüse und Hypophyse (thyreotrope Wirkung) der skorbutischen Meerschweinchen mächtig vergrößert. Mosonyi wiederum berichtet, daß nach Verabfolgung einer größeren Menge von Thyreoideahormon der Vitamin-C-Gehalt der Leber, besonders aber der der Nebenniere des Meerschweinchens sinkt. An Ratten, die zur Synthese des Vitamin C fähig sind, konnte diese Erscheinung nicht hervorgerufen werden. Dagegen reicherte sich bei Ratten nach Exstirpation der Thyreoidea die Menge des Vitamin C in den Nebennieren bedeutend an. Da die Tiere C-Vitamin-frei ernährt wurden, kam die Aufspeicherung der Ascorbinsäure offensichtlich durch gesteigerte Synthese (Hyperfunktion der Nebenniere) zustande. Im Verlauf des Skorbuts, wo der C-Vitamin-Bestand des Organismus abnimmt oder vollständig verschwindet, tritt eine Hyperfunktion der Thyreoidea ein, wodurch es dann zu dem gesteigerten Sauerstoffverbrauch des skorbutischen Organismus kommt. Da nach den Versuchen von Mosonyi der Skorbut als Hyperthyreoidismus aufgefaßt werden kann und da bei Hyperthyreoidismen im Blutbild charakteristische Veränderungen vor sich gehen, untersuchte Aszodi die qualitativen und quantitativen Veränderungen des Blutbildes beim Skorbut. Er fand dann auch, daß die Verabreichung von Thyroxin im qualitativen und quantitativen Blutbild dieselben Veränderungen hervorruft wie der Skorbut. Kreitmair dagegen berichtet auf Grund seiner Stoffwechselversuche an Tieren über eine hemmende Wirkung der Ascorbinsäure auf das Schilddrüsenhormon nur bei Anwendung großer Dosen. Bei Verabfolgung kleiner Mengen aber stellte er eine Aktivierung des Thyroxins, also synergistische Wirkung, fest.

Altenburger untersuchte die Beziehungen der Ascorbinsäure zum Glykogenhaushalt und fand dabei, daß die Askorbinsäure den

Aus dem gemeinsamen Vorkommen von Karotinoiden und Hormonen im Corpus luteum lassen sich biochemische Wechselbeziehungen vermuten (H. v. Euler). Die Aufklärung der chemischen Natur der Sexualhormone und des A-Vitamins ergab, daß das Aufbauprinzip der Wirkstoffe beider Gruppen annähernd das gleiche ist. Auch diese chemische Verwandtschaft spricht wieder für die Möglichkeit direkter Wechselbeziehungen (Stepp). Kurdjashov prüfte die Hypothese der Beteiligung des Karotins am Follikelhormonaufbau. Bei Vitamin-A-Mangel ist aber die Synthese des Follikelhormons nicht gestört. Wie diese Synthese vor sich geht, ist noch völlig unbekannt. Für einen Zusammenhang von Vitamin A und gelbem Körper spricht die Feststellung, daß nach Willstätter der Farbstoff des Corpus luteum ein Karotin ist. Bei Vitamin-A-Mangel fehlt dieses Provitamin.

Es wurde von gynäkologischer Seite die Anschauung geäußert, daß das Vitamin A die Aufgabe habe, das Sexualhormon zu steuern. Wegen der engen Beziehungen von Vitamin A und Sexualdrüsen hat man auch beim Menschen therapeutische Versuche mit Erfolg unternommen, Amenorrhoe, Kraurosis vulvae und den Fluor der Kolpokeratose mit Vitamin A zu behandeln. Inwieweit an der komplizierten, komplexen Wechselwirkung zwischen Vitamin A und Sexualdrüsen die Hypophyse mit ihren gonadotropen Hormonen beteiligt ist, bleibt bis jetzt unklar. Für eine Beziehung spricht schon das Vorkommen von Vitamin A und Karotinoiden in der Hypophyse.

Beziehungen zum Pankreas.

Vitamin A ist in mannigfaltigster Weise mit den Stoffwechselvorgängen im Organismus verknüpft. Möglicherweise beruht die günstige Wirkung des Vitamin-A-Stoffes bei der konstitutionellen Magersucht auf einer Einwirkung auf den Inselapparat der Bauchspeicheldrüse (Schroeder). Im Tierversuch hat man nach Vitamin-A-Zufuhr einen Anstieg des Muskelglykogens um 50% beobachtet. Andererseits glaubt Roller aus Versuchen an Patienten schließen zu können, daß zwischen Vitamin A und Insulin ein Antagonismus besteht. Bei Zuckerkranken steigt durch Vitamin A die Glykosurie an und die Insulinansprechbarkeit nimmt ab.

Beziehung zur Nebenniere.

Im Gegensatz zu der B- und C-Avitaminose atrophiert die Nebenniere bei Vitamin-A-frei ernährten Tieren. Auch beim Menschen darf höchstwahrscheinlich mit einer Störung in den Nebennieren gerechnet werden (Blutdruckabsinken, Pigmentierungsvorgänge). So deutet auf Beziehungen zwischen A-Vitamin und dem Pigmenthaushalt des Organismus eines der am längsten bekannten Frühsymptome der A-Avitaminose hin, nämlich die Hemeralopie oder Nachtblindheit. Bedingt ist diese Erscheinung durch die mangelnde Fähigkeit, den Sehpurpur aus seinem gebleichten Umwandlungsprodukt zu regenerieren. Die Retina ist übrigens das Vitamin-A-reichste Organ des Körpers. Interessant ist weiter, daß Karotin bei niederen Tieren die Rolle des Sehpurpurs übernimmt.

Aus all dem ist ersichtlich, daß man den Einfluß des Vitamin A auf die Sexualdrüsenfunktion und Nebennierenfunktion wohl kennt, aber die eindeutige Klärung des Mechanismus der Einwirkung, ob direkte oder nur indirekte Beeinflussung noch nicht möglich ist.

Vitamin B_1.

Beziehung zur Nebenniere.

Im Beginn der Forschung nach der Wirkung, die die Vitamine im Körper haben, ist wiederholt die Möglichkeit erwähnt worden, daß dabei Störungen der inneren Sekretion eine Rolle spielen. Manche Ähnlichkeit im Verlauf einer Vitaminmangelkrankheit mit der Dysfunktion inkretorischer Drüsen sind beobachtet worden. Davon ausgehend untersuchte Mc. Carrison die Wirkung fehlerhafter Ernährung auf die endokrinen Drüsen. Vitaminmangel erzeugte bei Tauben und Affen ein Hungerbild: Atrophie der Schilddrüse, der Keimdrüse und des Pankreas; dagegen Hypertrophie der Nebennieren und bei Männchen auch der Hypophyse. Verzár (1923) fand außerdem noch, daß keine Änderung im Adrenalingehalt der Nebenniere bei Beriberi eintrat und die Hypertrophie allein die Nebennierenrinde betraf. Die Störung des intermediären Cholesterinstoffwechsels führte er auf eine Dysfunktion der Nebennierenrinde zurück. Stepp, Kühnau und Schroeder schreiben

in ihrem Vitaminbuch (1938), die oft beobachtete Lipämie bei Beriberi ist im wesentlichen bedingt durch eine Störung der normalen engeren Wechselbeziehungen zwischen B_1 und Nebennierenrinde. Diese hypertrophiert bei B_1-Mangel und starker Muskelarbeit, die den B_1-Verbrauch steigert; in beiden Fällen wird die Hypertrophie durch vermehrte B_1-Zufuhr verhindert oder beseitigt. Andererseits können Injektionen von Nebennierenrindenhormon die Erscheinungen des B_1-Mangels erheblich bessern und ihren Eintritt verzögern. Demnach folgerte Verzár, daß die Nebenniere den Ausfalll des B_1-Vitamins durch Hypertrophie der Rinde kompensiert, um den Mangel an Vitamin B_1 dadurch zu ersetzen.

Beziehung zur Schilddrüse.

Wie schon erwähnt, findet sich bei der B-Avitaminose eine hypertrophierte Nebennierenrinde, aber zugleich eine Atrophie der Schilddrüse. Es lag daher nahe daran zu denken, ob nicht bei B-Mangel eine Hypofunktion der Thyreoidea vorhanden ist. Für letztere ist charakteristisch eine Verminderung des Stoffwechsels, der Atmung und der Köpertemperatur, was alles bei Mangel an Vitamin B bei der experimentellen Beriberi regelmäßig vorhanden ist, während Tiere mit B_1-Mangel gegen das Schilddrüsenhormon ganz besonders empfindlich sind. Dementsprechend gelang es Abderhalden, Krämpfe bei Beriberi durch minimale Dosen von Thyroxin zu kupieren. Nach Verzár ist der Gehalt der Schilddrüsen von Beriberi-Tieren an Schilddrüsenhormon geringer als bei normalen. In einem bestimmten Mengenverhältnis heben sich Thyroxin und reines Vitamin B in ihrer Wachstumswirkung auf (Sure, 1935). Während man nach all dem von einem Antagonismus zwischen Vitamin B_1 und Thyroxin sprechen kann, erwähnt Damblé eine synergistische Wirkung, indem die antianämische Wirkung von injizierbarem Leberextrakt (Vitamin B_1 oder B-Komplex) durch gleichzeitige Thyroxinverabreichung gesteigert wird. Nach den Versuchen von Parade besteht offenbar ein Synergismus zwischen Thyroxin und dem Vitamin B_1, denn die nach einer Hungerkost auftretende Bradycardie und Hypothermie läßt sich aufheben bzw. verhindern, wenn gleichzeitig Schilddrüsenstoffe

verabfolgt werden. Diese Bradycardie entsteht durch Inanition und auch bei Hungerkost mit gleichzeitig ausreichender B_1-Zufuhr. Sie läßt sich beseitigen, wenn die Tiere reichlich Nahrung erhalten; ebenso steigern Injektionen von Vitamin B_1 den Stoffwechsel und heben die Freßlust.

Beziehung zum Insulin.

Neueste Versuche mit kristallisiertem B_1-Stoff haben eine Insulin-ähnliche Wirkung des Vitamins ergeben. Betaxin ruft eine langsame, aber erhebliche Zunahme des Leber- und Muskelglykogens bei gesunden Ratten hervor (Labbé, Lajos) und senkt sowohl den normalen wie den durch Glukose-Belastung erhöhten Blutzucker bei Ratten und Kaninchen (Tislowitz).

Für einen Synergismus von Insulin und Vitamin B_1 sprechen die Versuche von Lajos, welcher mit B_1 bei Ratten einen insulinartigen Effekt erzielte. Die Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei Beriberi würde ebenfalls dafür sprechen. Die Annahme eines Antagonismus zwischen B_1 und Insulin ergibt sich aus den Versuchen von Baglione, welcher fand, daß unter Insulin die Beriberi bei Reistauben früher auftrat als sonst. Nach Monauni könnte dem Vitamin B_1 eine Art normalisierende Rolle gegenüber hypoinsulinärer und hyperinsulinärer Tendenz im Organismus und eine Beeinflussung, je nach Stoffwechsellage im Sinne eines Antagonismus oder Synergismus zufallen. Neuerdings glaubt Martin aus seinen Versuchen an pankreaslosen Hunden entnehmen zu können, daß die Wirkung des Insulins an die Gegenwart von Vitamin B gebunden ist.

Da zwischen dem Vitamin B_1 und dem Kohlehydratstoffwechsel bekanntlich ein enger Zusammenhang besteht, glaubt Lajos weiter folgern zu dürfen, daß auch zwischen dem Diabetes mellitus und der Störung im Vitamin-B_1-Haushalt ein Zusammenhang bestehe. Es handle sich beim Diabetes mellitus also letzten Endes um eine primäre oder sekundäre, endogene Hypo- oder Dysavitaminose. Die Anwendung des Vitamin B_1 als Hilfsmittel zur Behandlung und Verhütung hypoglykämischer Zustände (z. B. verstärkte Hypoglykämietendenz bei Insulinbehandlung, Spontanhypoglykämien)

suchungen angeregt, forschte Nitschke nach dem Einfluß des Vitamin D auf die Schilddrüsenfunktion. Die Versuche ergaben bei Rachitis Umsatzsenkung, eine vom D-Vitaminbestand abhängige, beträchtliche Erniedrigung des Blutjodgehalts und eine typische histologische Veränderung der Schilddrüse, die sich als Erschöpfung oder Hemmung ihrer Tätigkeit deuten ließen. Die D-Vitaminvergiftung verläuft mit N- und P-Verlusten, die von einer Umsatzsteigerung begleitet sind. Die P-Verluste werden aus dem körpereigenen Knochen bestritten. Bei der Umsatzsteigerung durch Thyroxin treten ebensolche N- und P-Verluste in Erscheinung, wobei der Knochen die zu Verlust gehenden P-Mengen liefert. Somit zeigt die D-Avitaminose Zeichen des Schilddrüsenmangels und die D-Vitaminvergiftung läßt auffallende Beziehungen zur Überdosierung von Schilddrüsenhormon erkennen. Nitschke konnnte dann auch zeigen, daß das Thyroxin imstande ist, die wesentlichen Symptome der Rachitis zu beseitigen. Das D-Vitamin konnte durch Thyroxin weitgehend ersetzt, bzw. in seiner Wirkung verstärkt werden. Die „thyreoprive Rachitis" wurde auffallenderweise durch Thyroxin und nicht durch Vitamin D geheilt.

In diesem Zusammenhang sei auch eine andere Arbeit Nitschkes erwähnt, wobei er den Winterschlaf durch einfache Zufütterung von Vitamin D in der Nahrung verhüten konnte und bringt dies mit einer Unterfunktion der Schilddrüse in Beziehung. Die chil ♂drüse im Licht lebender Ratten ist histologisch im Ruhezustand, die im Dunkeln lebender Tiere basedowifiziert. Durch Zufütterung von Vitamin D kann die „Dunkelschilddrüse" beruhigt werden. Dies weist ebenfalls auf enge Beziehungen zwischen D-Vitamin und Schilddrüse hin.

Beziehung zur Nebenschilddrüse.

Da Vitamin D und Nebenschilddrüse maßgeblich an der Regulierung des Ca-Stoffwechsels beteiligt sind, schien ein Zusammenhang sehr naheliegend. Tatsächlich führt Vitamin-D-Mangel zu einer Gewichts- und Größenzunahme der Nebenschilddrüse, reiches Vitamin-D-Angebot dagegen zur Verkleinerung des Organs. Zunächst sei darauf hingewiesen, daß Vitamin D und Epithel-

körperhormon in vielerlei Hinsicht in ihrer typischen Wirkung auf den Kalkhaushalt als Antagonisten erscheinen können. In Überdosierungsversuchen an weißen Ratten wurde die gegenseitige Beeinflussung dieser beiden Wirkstoffe von Hoff und Homann untersucht. Die durch Vitamin D erreichbare verstärkte Verkalkung der Knochen konnten sie durch gleichzeitige Verabreichung von Parathormone aufheben. Die durch Überdosierung von Vitamin D in den verschiedenen Organen auftretenden Verkalkungen wurden durch gleichzeitige Verabfolgung von Parathormone nicht aufgehoben, sondern sogar in höchstem Grade verstärkt. Hochgradige Überdosierung von Parathormone führte zu schwerster Entkalkung des Skelettes. Bei gleichzeitiger Überdosierung von Epithelkörperhormon und Vitamin D ist am Knochen ein Antagonismus der Wirkung dieser Stoffe, an den Verkalkungsvorgängen in den Organen dagegen eine gegenseitige Verstärkung nachzuweisen. Nach Demole und Christ kann das bestrahlte Ergosterin seine kalksteigernde Wirkung auch nach Exstirpation der Epithelkörperchen ausüben und infolgedessen ist der Angriffspunkt des Vitamin D nicht primär in den Nebenschilddrüsen zu suchen. In sehr großen Dosen kann das Vitamin D allerdings auch eine Nebenschilddrüsenwirkung entfalten. Durch Riesendosen von bestrahltem Ergosterin gelang es Th. v. Spreter die Tetanie zu verhindern. Oral verabreichte große Dosen von Calciumchlorid und Calciumgluconat bewirken einen viel stärkeren Anstieg des Serumkalkes bei rachitischen als bei normalen Kaninchen. Hamilton und Schwarztz führen diese ausgesprochene Affinität des Rachitikerblutes auf die übermäßige Tätigkeit der Nebenschilddrüse zurück, denn das Blut rachitischer Kaninchen ist abnorm reich an Parathyroidhormon.

Der Unterschied in der Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons und des Vitamin D besteht darin, daß das Hormon die Ca- bzw. Phosphorsäureausscheidung auf Kosten der Knochen reguliert; die Darreichung von physiologischen Dosen des D-Vitamins dagegen ermöglicht die Absorption von Ca und P durch die Knochen und erhöht den Kalkspiegel des Blutes, z. B. bei der Tetanie dadurch, daß es eine bessere Ausnutzung des in der Nahrung angebotenen

Ca bewirkt. Die Anwesenheit des Vitamin D im Futter ist für die Erzeugung einer Hypercalcämie durch das Nebenschilddrüsenhormon unbedingt notwendig. Danach kann also das Vitamin D bei der Behandlung der Rachitis nie durch das Nebenschilddrüsenhormon ersetzt werden, wohl aber gelingt es durch Verabreichung großer Dosen von Vitamin D die parathyreoprive Tetanie zu beeinflussen. Der Körper besitzt nun in der Parathormonbildung einen Regulator für zu geringe wie für überflüssige Bindung von Ca im Gewebe und so wird je nach den Bedürfnissen und je nach dem Angebot ein Spiel und Gegenspiel zwischen der Aufbausubstanz Vitamin D und der Abbausubstanz Parathormon bestehen. Dieses Spiel und Gegenspiel ist die Bedingung des normalen Ca-Stoffwechsels (Verzár).

Nach Asher besteht möglicherweise auch eine Beziehung zur Thymusdrüse. Es gelang ihm nämlich rachitishe Ratten durch Injektion eines Thymusdrüsenextraktes ohne Vitamin-D-Darreichung zu heilen und eine normale Ca-Bilanz wieder herzustellen.

Vitamin E.

Beziehung zu den Sexualhormonen.

Das im Tierversuch zur Sterilitätsverhütung notwendige Vitamin E weist von vorneherein wegen seiner Wirkung am Sexualapparat auf Beziehungen zu den Keimdrüsen- und auch Hypophysenwirkstoffen hin. Ausgehend von dem Gedanken, daß zwischen der Wirkung von Inkreten und Vitaminen ein innerer Zusammenhang besteht, forschte Verzár nach Beziehungen zwischen dem Antisterilitätsvitamin E und den Sexualdrüsen. Er fragte sich, ob vielleicht nicht das Vitamin E zum Aufbau eines Sexualhormons nötig ist. Wenn diese Annahme richtig wäre, so könnte erwartet werden, daß E-Vitamin-enthaltende Stoffe ähnlich wie Sexualhormone wirken. So wird das mit der Nahrung zugefügte Vitamin E besonders in der Plazenta und dem Hypophosenvorderlappen gespeichert. Tatsächlich konnte Szarka durch Vitamin E enthaltende Extrakte Oestrus bei infantilen Ratten auslösen. Verzár sah bei seinen Vitamin-E-Versuchen eine Hypophysenvorder-

lappenhormonwirkung, die auch an infantilen Tieren in einer Hypertrophie des Uterus bestand, bei kastrierten jedoch nicht auftrat. Ferner fand er eine auffallende Wirkung auf das Haarkleid. Es gelang ihm die letztere Erscheinung des Vitamin-E-Mangels durch H.V.L.-Hormon rückgängig zu machen. Er deutete dies dahin, daß ein Mangel an Vitamin-E Verminderung der Inkretion des H.V.Ls. bedingt, wodurch die verschiedenen Erscheinungen des Vitamin-E-Mangels entstehen. Er glaubte auch annehmen zu dürfen, im Vitamin E eine Vorstufe des gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormons zu sehen. Das ist jedoch — schon wegen der chemischen Verschiedenheit des lipoiden E-Vitamins und der wasserlöslichen, eiweißähnlichen Hypophysenwirkstoffe unmöglich. Juhasz-Schäffer konnte bei seinen Versuchen die Ergebnisse Verzárs nicht bestätigen und lehnt auch dessen Hypothese vom H.V.L.-Hormonaufbau durch Vitamin E ab. Später ergab sich, daß nicht nur Hypophysen-, sondern auch Plazentaextrakte und Ovarialsubstanz das Vitamin E zu ersetzen vermögen (Marchesi), daß aber umgekehrt E-Vitamin bei kastrierten Tieren wirkungslos ist (Guggisberg). Nach den Versuchen von Rowlands-Singer scheint es, als ob Vitamin E auf die Produktion des luteinisierenden, des Follikelreifungshormon und auch des Corpus-luteum-Hormons von förderndem Einfluß sei.

Wie aus den Versuchen verschiedener Forscher hervorgeht, läßt sich E-Mangel weder durch Follikelhormon oder Corpus-luteum-Hormon noch durch gonadotrope Hormone beheben. Zum mindesten ein Teil der E-Mangelsymptome ist vielleicht als H.V.L.-Ausfallserscheinungen zu deuten oder aber es wirkt als Reizsubstanz auf den H.V.L., ähnlich wie das dem Vitamin E chemisch verwandte Follikelhormon (Stepp). Zwischen dem Vitamin E und dem Oestrin scheint nach Schute ein Gleichgewichtszustand zu bestehen, indem wahrscheinlich auch andere Hormone einbezogen werden müssen.

Die Untersuchung der Thyreoidea bei Vitamin-E-Mangel ergab nach Barrie in allen Fällen ein hypoplastisches Bild. Zugleich war bei den H.V.L. eine verminderte Granulierung der acidophilen Zellen und schwammiges Aussehen der basophilen zu beobachten.

durch Thyroxin gesteigerten Glykogenabbau in der Leber hemmt. Schroeder und Dormann haben die Beeinflussung der Thyroxinwirkung durch die Ascorbinsäure im Kaulquappenversuch geprüft und kamen zu dem Ergebnis, daß eine direkte Einwirkung der Ascorbinsäure auf Thyroxin nicht stattfindet. Der von anderer Seite beobachtete Antagonismus bzw. Synergismus der beiden Stoffe kann daher im Organismus nur auf indirektem Wege eintreten (Schroeder). Andere Autoren lehnen nun eine antagonistische Beziehung des Vitamin C zum Thyroxin vollkommen ab. Nach Untersuchungen von Gutzeit und Parade ist das Vitamin C ohne Einfluß auf den Blutjodwert. Nach Elmer und Mitarbeitern beeinflußte Vitamin C nicht die histologische Struktur der Schilddrüse, sondern hemmt die thyreotrope Wirkung des Hypophysenvorderlappens. Gegen eine Beziehung zwischen Schilddrüse und Vitamin C sprechen noch Versuche nach Spence und Scowen (1935), nach denen Ascorbinsäure keine kropfverhütende Wirkung besitzt.

Im Gegensatz dazu berichten neuerdings Fischbach und Terbrüggen (1937), daß die Aktivierung der Schilddrüse durch thyreotropes Hormon sich durch fortlaufende Gaben von Ascorbinsäure hemmen oder verhindern läßt. Die bei Kontrolltieren durch Hyperthyreoidisierung erzeugte Kreatinausscheidung kann durch Vitamin C in größeren Gaben unterdrückt werden. Andere antithyreotisch wirkende Mittel blieben ohne Einfluß auf die Kreatinausscheidung (Fischer nnd Oehme).

Da von dem Vitamin C bekannt ist, daß es verschiedene Fermente und Hormone zu aktivieren vermag, haben Stepp, Schroeder und Altenburger auch den Einfluß der Ascorbinsäure auf die Insulinwirkung untersucht. Sie konnten dabei, im Gegensatz zu Kreitmair, tatsächlich eine deutliche Verstärkung der Insulinwirkung, am Blutzucker gemessen, feststellen, die allerdings auch durch eine Hemmung des Insulinantagonisten, Thyroxin, erklärt werden könnte.

Beziehung zum Rindensystem.

Die Rolle des Vitamin C als Aktivator erstreckt sich auch auf das Nebennierenhormon, indem sich Vitamin C und Rindenhormon gegenseitig verstärken. Hartmann und Lockwood haben

das Auftreten eines experimentellen Skorbuts durch Nebennierenrindenextrakt — ohne Vitamin C — verhindern können. Der Vitamin-C-Reichtum der Nebennierenrinde als Bildungsstätte des Rindenhormons ist wieder ein Spiegelbild der engen und zwar synergistischen Beziehungen zwischen den beiden Wirkstoffen. Baena berichtet über den Einfluß des Nebennierenrindenhormons und der Ascorbinsäure auf den Chemismus der Muskeltätigkeit. Ein Zusatz von Ascorbinsäure zu dem Nebennierenrindenextrakt erhöhte die Dauer der Bewegungsmöglichkeit noch mehr als mit dem Rindenextrakt allein. Bei gleichzeitiger Verabfolgung von Vitamin C und Rindenextrakt trat keine Rest-N-Erhöhung im erschöpften Muskel auf.

Nach experimentellen und klinischen Beobachtungen scheint die Ascorbinsäure eine Bedeutung für die Pigmentbildung zu haben. Auffallend ist ja die Tatsache, daß sich die Ascorbinsäure in besonders hoher Konzentration in den Organen findet, die für den Pigmentstoffwechsel eine Bedeutung haben, nämlich in der Nebenniere und in der Hypophyse. Szent-Györgyi beobachtete, daß bei manchen Früchten eine Braunfärbung auftrat analog der Braunfärbung bei Addisonscher Krankheit, die er mit Oxydationsprozessen in Zusammenhang brachte. Da er Ascorbinsäure sowohl in der Nebennierenrinde wie in Fruchtsäften nachweisen konnte, schloß er, daß die Ascorbinsäure durch ihre reduzierende Eigenschaft die Bildung von Pigment verhindern könnte, was mit der von Bloch aufgestellten Lehre der Melaninbildung durch oxydative Fermentwirkung gut zusammenstimmen würde. Szent-Györgyi konnte eine Hemmung der Melaninbildung durch Askorbinsäure im Reagenzglas feststellen, während Schroeder eine völlige Hemmung der Dopareaktion durch Ascorbinsäure in vitro an Gewebschnitten fand.

Auch klinische Beobachtungen sprechen für eine Hemmung der Pigmentbildung durch Ascorbinsäure. So wird eine Ablassung der Braunfärbung bei Addison unter Behandlung mit Nebennierenrindenpulver und Zitronensaft, also Stoffen, in denen reichlich Ascorbinsäure enthalten ist, beschrieben. In einigen Fällen hat die Hyperpigmentierung bei der gleichen Erkrankung, nachdem die

Krankheit selbst durch das Nebennierenrindenhormon erfolgreich behandelt war, erst auf Vitamin-C-Zufuhr günstig reagiert. In letzter Zeit hat man außerdem noch gefunden, daß die Wirkung des Rindenhormons der Nebenniere bei der Addisonschen Krankheit durch Zusatz von Vitamin C verstärkt wird.

Auf welche Weise nun das Vitamin C in den Pigmentstoffwechsel überhaupt und speziell bei der Addisonschen Krankheit eingreift, ist bis jetzt noch ungeklärt. Weder die Pigmentierung durch Ultraviolettbestrahlung (Drigalski), noch beim Chloasma uterinum (Jadassohn), noch die durch Follikelhormon (Fechner) erzeugte Hyperpigmentierung der Warzenhöfe bei Meerschweinchen lassen sich durch große C-Vitamin-Gaben verhindern bzw. zum Verschwinden bringen.

Ein Zusammenhang zwischen allen drei Wirkstoffen der Nebenniere, dem Rindenhormon, Adrenalin und Vitamin C, ergibt sich nach Asher aus Versuchen über den Einfluß dieser Körper auf die Leistungsfähigkeit des Muskels oder Herzens. Wird bei bestimmter Versuchsanordnung eine Adrenalindosis angewandt, die die Muskelermüdung hinausschiebt, so kann eine zusätzliche Gabe des Rindenhormons die Adrenalinwirkung verstärken, d. h. die Ermüdung hinausschieben. Wird weiterhin eine Ascorbinsäuremenge zusätzlich gegeben — die, allein verabfolgt, wirkungslos ist — so läßt sich die Ermüdung des Muskels noch weiter verzögern.

Beziehung zum Sexualapparat.

Im Geschlechtsapparat von Meerschweinchen treten bei C-Avitaminose und Hypovitaminose typische Veränderungen auf. So kommt es im Ovar zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Zerstörung des Follikelapparates und der Eizellen. Bei hochgradiger Avitaminose sind primordiale Follikel nur ganz vereinzelt vorhanden. Ganz besonders charakteristisch ist jedoch das Fehlen der Corpora lutea. Diese ziemlich rasch eintretenden Schädigungen sind im allgemeinen reversibel, nur bei sehr weitgehenden Veränderungen wird der Prozeß irreversibel (Stepp). Ob ferner das auffällige Vorkommen von Vitamin C in den Ovarien, der Plazenta,

den Hoden, im normalen Organismus auf einen Zusammenhang mit den jeweiligen Hormonen hinweist, ist noch zu klären. Dafür spricht die von Glick gefundene Tatsache des vom Menstruationszyklus abhängigen Gehalt des Corpus luteum und des Ovar an Vitamin C. Neuweiler (1937) sah im menschlichen Blut des menstruellen Zyklus keine Schwankungen des Vitamin-C-Spiegels. Versuche am Meerschweinchen ergaben, daß die Verabreichung vom männlichen und weiblichen Keimdrüsenhormon den Vitamin-C-Gehalt der Nebennieren um etwa 30—40% verminderte (Mosoni). Als Fortsetzung dieser Versuche prüfte Herrmann die Veränderung des Glykogengehalts der Leber mit gleichzeitiger Verabreichung von Follikelhormon und Askorbinsäure und fand, daß Follikelhormon den Glykogengehalt der Leber steigert, ebenso die Ascorbinsäure. Bei gleichzeitiger Darreichung von Follikelhormon und Ascorbingehalt sinkt der Glykogengehalt der Leber. Man muß also annehmen, daß sich Follikelhormon und Ascorbinsäure in ihrer Wirkung aufheben, also antagonistisch beeinflussen.

Vitamin D.

Beziehung zur Schilddrüse.

Durch die Arbeiten von Aub und seinen Mitarbeitern ist gezeigt worden, daß es während der Thyroxinvergiftung zu mächtigen Kalk- und Phosphorverlusten kommt, die das Maß der Umsatzsteigerung überschreiten. Nach Schilddrüsenexstirpation bei Ziegen sahen v. Fellenberg und Günter ein Absinken des absoluten Kalk- und Phosphorgehalts, wobei die Kalkverminderung wesentlich stärker war als die Phosphorabnahme. Die P : Ca-Relation der Milch stand in deutlicher Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion. Sie konnte manchmal bei nichtoperierten Tieren durch Lebertran so verändert werden, als ob durch Lebertran die Schilddrüsenfunktion angeregt würde. Kunde und Carlson beobachteten an Kaninchen, denen sie die Schilddrüse ursprünglich zur Erzeugung einer Anämie exstirpiert hattten, trotz normaler Kost das Auftreten typischer rachitischer Veränderungen, die durch Vitamin D nicht heilbar waren. Durch diese und eigene Unter-

Bei den E-avitaminotischen Weibchen blieb Ovulation und Oestrus erhalten. Jedoch wurden nur in einem Falle lebende Junge geworfen. Barrie sieht darin die Folge einer verminderten Sekretion von gonadotropem, thyreotropem und lactogenem Hormon des H.V.L. Er führt diese Insuffizienz des H.V.L. auf die verminderte Zufuhr des Vitamin E zurück. Das Gesamtbild des Vitamin-E-Mangels faßt er als hypophyseren Zwergwuchs mit sekundärem Kretinismus auf.

Beziehung zur Schilddrüse.

Aus dem Vorhergehenden ist ersichtlich, daß der Einfluß des E-Vitamins auf das endokrine System sich auch auf die Schilddrüse erstreckt, die nur bei genügender E-Zufuhr funktionstüchtig ist. Nach Paal und Kleine hemmt Vitamin E bei Ratten die Schilddrüsenfunktion, Vitamin-E-Zufuhr steigert sie, Jod hebt die Vitaminwirkung wieder auf. Die Wirkung des Vitamin E geht ihrerseits wieder über den H.V.L. So schwächt Vitamin-E-arme Kost die H.V.L.-Wirkung auf die Schilddrüse wesentlich ab.

Zusammenfassung.

I. Vitamin A.

a) Zwischen Vitamin A und dem Schilddrüsenhormon Thyroxin besteht ein direkter Antagonismus, der sowohl im Tierexperiment wie auch klinisch-therapeutisch nachgewiesen werden konnte.

b) Vitamin-A-Mangel schädigt die Fortpflanzungsmöglichkeit, die im Tierexperiment häufig zu Sterilität führt. Aus dem gemeinsamen Vorkommen von Karotinoiden und Hormonen in den Sexualdrüsen und Hypophyse (gonadotropes Hormon) werden biochemische Wechselbeziehungen vermutet. Vitamin-A-Mangel ruft bei Ratten eine Art Daueroestrus hervor und dieser Zustand wird als sogen. Kolpokeratosetest bei der Vitamin-A-Bestimmung ausgewertet.

c) Die günstige Wirkung des Vitamin A bei der konstitutionellen Magersucht beruht möglicherweise auf einer Einwirkung auf den Inselapparat des Pankreas. An Zuckerkranken ist ein Antagonismus zwischen Vitamin A und Insulin beobachtet worden.

d) Im Tierexperiment und auch beim Menschen darf bei Vitamin-A-Mangel mit einer Störung in den Nebennieren gerechnet werden (Blutdruckabsinken, Pigmentierungsvorgänge).

II. Vitamin B_1.

a) Auch zwischen Vitamin B_1 und Nebennierenrinde bestehen enge und zwar synergistische Wechselbeziehungen.

b) Zwischen Thyroxin, Insulin einerseits und Vitamin B_1 andererseits sind sowohl antagonistische wie synergistische Wirkungen beschrieben worden. Eine rein antagonistische Beeinflussung dagegen besteht zwischen Vitamin B_1 und Cholin.

c) Nicht so eindeutig, doch unbedingt vorhanden, sind die Beziehungen von Vitamin B_1 zur Hypophyse und den Keimdrüsen.

III. Vitamin B_2.

a) Nebennierenlose Tiere können anstatt mit Rindenhormon mit Flavinphosphorsäure (Vitamin B_2) am Leben erhalten werden. Es wird gefolgert, daß das Hormon der Rinde das Entstehen von Flavinphosphorsäure aus Flavin (Provitamin B_2) möglich macht.

b) Zwischen Vitamin B_2 und einem Inkret im Magensaft besteht ein Vitamin-Hormonsynergismus, der wahrscheinlich für die Pathogenese der perniciösen Anaemie von Bedeutung ist.

IV. Vitamin C.

a) Die Ascorbinsäure spielt, wohl infolge ihres Redoxpotentials, eine bedeutende Rolle in der Physiologie der Nebenniere und zwar sowohl im Mark- wie im Rindensystem. Es aktiviert das Adrenalinsystem und verstärkt die Wirkung des Rindenhormons.

b) Von manchen Autoren ist ein Antagonismus bzw. Synergismus zwischen Schilddrüse und Vitamin C beschrieben, von einigen aber nicht bestätigt worden. In ihrem Mechanismus ungeklärt ist die insulinartige, blutzuckersenkende Wirkung großer Ascorbinsäuredosen.

c) Für Follikelhormon und Ascorbinsäure wird eine gegenseitig antagonistische Beeinflussung angenommen.

V. Vitamin D.

a) Die D-Avitaminose geht mit Zeichen der Schilddrüsenunterfunktion einher und die D-Vitamin-Vergiftung läßt auffallende Beziehungen zur Überdosierung von Schilddrüsenhormon erkennen. Das D-Vitamin konnte durch Thyroxin weitgehend ersetzt bzw. in seiner Wirkung verstärkt werden.

b) Bei gleichzeitiger Überdosierung von Epithelkörperhormon und Vitamin D ist am Knochen ein Antagonismus der Wirkung dieser Stoffe festzustellen. In sehr großen Dosen kann das Vitamin D allein verabreicht auch eine Nebenschild-

drüsenwirkung entfalten. Während der Rachitis besteht wahrscheinlich eine übermäßige Tätigkeit der Nebenschilddrüse. Der normale Ca-Stoffwechsel ist im wesentlichen von der genauen Abstimmung der Vitamin-D- und Parathormonwirkung abhängig.

c) Durch Injektionen von Thymusdrüsenextrakt gelang es rachitische Ratten zu heilen, was für Beziehungen zwischen Thymus und D-Vitamin spricht.

VI. Vitamin E.

a) Das im Tierversuch zur Sterilitätsverhütung notwendige Vitamin E weist von vornherein auf Beziehungen zu den Keimdrüsen- und auch Hypophysenwirkstoffen hin. Aber gerade deswegen ist die von mehreren Forschern beschriebene, meist synergetische Wirkung von Vitamin E und Sexualhormonen nicht eindeutig zu klären.

b) Der Einfluß des Vitamin E auf das endokrine System erstreckt sich auch auf die Schilddrüse, die nur bei genügender Vitamin-E-Zufuhr funktionstüchtig ist.

Neben diesen exakt nachgewiesenen Beziehungen von Vitamin und Hormon gibt es noch eine große Reihe von Beobachtungen, welche auf bisher noch weiter zu erforschende Korrelationen zwischen beiden Arten von Wirkstoffen hinweisen. Zu diesem kommt noch eine dritte Art von Wirkstoffen, die Fermente, und zwischen den drei Faktoren, Vitamine, Hormone und Fermente, sind Beziehungen in jeder möglichen Kombination vorhanden. Das einigende Band, das diese Stoffe zu einer Körpergruppe zusammenzufassen erlaubt, ist — wie schon einmal erwähnt — die Vergleichbarkeit ihrer biologischen Wirkung. Nicht chemisch, nur biologisch betrachtet, zählen Vitamine, Hormone und Fermente zu einer Stoffgruppe. Sie spielen eine ebenso wichtige, wie komplizierte Rolle im Stoffwechselgeschehen der Tier- und Planzenwelt und werden immer das höchste Interesse der biochemischen und medizinischen Wissenschaft beanspruchen.

Zum Schlusse möchte ich noch Herrn Professor Dr. W. Stepp für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Dr. phil. et med. habil. H. Schroeder für die Anregungen, die er mir bei der Ausarbeitung des Themas gegeben hat, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Abderhalden, M. med. Wschr. 1933, 722.
— Med. Klin. 1933, 523.
— Pflügers Arch. 1931, **226**, 733, 807; 1932, **230**, 155, 601; 1924, **206**, 451, 675.
Abelin, Zschr. f. physiol. Chem. 1933, **217**, 109.
— Schweiz. med. Wschr. 1936, 1106.
— Biochem. Zschr. 1930, **228**, 189; 1931, **242**, 385.
Aberle, Kongr. Bl. f. inn. Med. 1934, **75**, 562.
Ammon u. Dirscherl, Fermente, Vitamine, Hormone. S. 422, 1937.
Altenburger, Klin. Wschr. 1936, 1129.
Asher, Endokrinologie, 1930, **7**, 321.
— u. Landolt, Pflügers Arch. 1934, 605.
Aszodi, Biochem. Ztschr. 1937, **291**, 34.
Baena, Rona-Berichte. 1937, **97**, 69.
Carrison, Rona-Berichte, 1922, **14**, 385.
Damblé, Klin. Wschr. 1933, 497.
Demole u. Christ, Arch. f. exper. Pathol. 1929, **146**, 361.
— u. Ippen, Ztschr. f. physiol. Chem. 1935, **235**, 226.
Drigalski, Klin. Wschr. 1934, 1354.
Elmer-Giedosz u. Scheps, Rona-Ber. 1936, **92**, 551.
Eufinger, Klin. Wschr. 1933, 1397.
Evans, Rona-Ber. 1929, **47**, 426.
Euler, H. v., u. E. Klußmann, Ztschr. f. physiol. Chem. 1935, **213**, 21.
Euler, H. v., Ergebn. d. Physiol. 1933, **34**, 360.
— Biochem. Ztschr. 1932, **250**, 1.
Fasold u. Peters, M. med. Wschr. 1933, 1427.
— Klin. Wschr. 1937, 90.
— Ztschr. f. exper. Med. 1933, **92**, 57.
Fechner, Klin. Wschr. 1934, 1614.
Fellenberg, v., u. Grueter, Biochem. Ztschr. 1932, **253**, 42.
Fischbach u. Terbrüggen, Klin. Wschr. 1937, 32.
Fischer u. Oehme, Klin. Wschr. 1937, 42.
Fleischmann u. Kann, Biolog. Ztschr. 1937, **292**, 296.
Herrmann, Vilma Sz., Ztschr. f. physiol. Chem. 1938, **251**.
Hoff u. Homann, Ztschr. f. exper. Med. 1930, **74**, 258.
Juhasz-Schäffer, Ergebn. inn. Med. 1933, **45**, 129.
— Arch. f. exper. Pathol. 1931, **281**, 3.
Kollath, Ergebn. Hyg. 1933, **14**, 382.
Kudrjashov, Rona-Ber. 1937, **96**, 449.
Lajos, Biochem. Ztsch. 1936, **284**, 280.

Lajos u. Gerendás, Ztschr. f. exper. Med. 1936, **98**, 739.
Löhr, Med. Welt. 1936, 553.
— Arch. f. exper. Pathol. 1936, **180**, 344.
Martin, Ztschr. f. physiol. Chem. 1937, **248**, 242.
Mitzkewitsch, Arch. f. exper. Pathol. 1934, 174, 339.
Monauni, Ztschr. klin. Med. 1937, **131**, 553; **132**, 812.
Mosonyi, Klin. Wschr. 1936, 24.
— Ztschr. f. physiol. Chem. **242**, 158, 1936.
Neuweiler, Ztschr. f. Vitaminforsch. 1935, **4**, 39.
Nitschke, Dtsch. med. Wschr. 1936, 629.
— Klin. Wschr. 1933, 1793, 686.
Oppenheimer, Handbuch der Biochemie. Erg.-Bd. 3, 1936.
Paal u. Kleine, Ztschr. f. Vitaminforsch. 1936, **5**, 154.
Parade, Ztschr. f. Vitaminforsch. 1938, **7**, 40.
Randoin u. Simonnet, Rona-Ber. **48**, 60.
Roller, Med. Klin. 1937, 661.
Schneider, Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1934, **242**, 189.
Schroeder, Ztschr. exper. Med. 1937, **101**, 375.
— Med. Klin. 1934. Nr. 21.
Shute, Rona-Ber. 1936, **94**, 469.
Stepp, Kühnau u. Schroeder, Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. 3. Aufl. 1938, Stuttgart, S. 5, 15, 17, 31, 46, 62, 103, 120, 121, 122, 160.
Stepp u. Kühnau, M. med. Wschr. 1933, 87.
Stepp u. Schroeder, M. med. Wschr. 1936, 763.
Szarka, Pflügers Arch. 1930, **223**, 657.
Tislowitz, Klin. Wschr. 1937, 226; 1935, 1461.
Verzár, Rona-Ber. 1923, **21**, 95.
— Pflügers Arch. 1924, **206**, 659; 1936, **237**, 476, 483; 1931, **227**, 511.
— Schweiz. med. Wschr. 1932, 57.
— Biochem. Ztschr. 1931, **240**, 19.
— u. Laszt, Pflügers Arch. 1935, **236**, 693.
Wendt, M. med. Wschr. 1935, 1160, 1679; 1936, 808.

Lebenslauf.

Am 20. März 1910 wurde ich als Sohn des Wagenwärtergehilfens Alois Deubzer und seiner Ehefrau Margarete, geb. Klein, zu Weiden/Opf. geboren. Dortselbst besuchte ich die Volksschule und Oberrealschule und erhielt im März 1931 das Zeugnis der Reife. Anschließend widmete ich mich dem Studium der Medizn, zunächst 6 Semester in Würzburg und dann 5 Semester an der Universität München. Mein Studium beendete ich mit dem medizinischen Staatsexamen am 17. Februar 1937. Als Medizinalpraktikant war ich am Städt. Krankenhaus in Weiden und an der I. Medizinischen Klinik in München, zuletzt an der Universitäts-Frauenklinik tätig. Am 1. April 1938 erhielt ich die Bestallung als Arzt und habe seitdem eine Stelle als Landarztvertreter inne.